< 症例報告 >

興味ある進展形式を示した混合型肝癌の1切除例

堀井 勝彦¹⁾ 山崎 修¹⁾ 松山 光春¹⁾
 桧垣 一行¹⁾ 三上 慎一¹⁾ 川井 秀一¹⁾
 岡 博子²⁾ 真鍋 隆夫³⁾ 井上 健⁴⁾

要 旨：症例は75歳，女性．AFP 高値の精査入院．HBs 抗原，HCV 抗体は陰性で，AFP 1214ng/dl．エコー検査で肝 S4 に径 3.6cm 大の halo のない低エコー腫瘤と左肝内胆管拡張がみられた．dynamic CT では早期相で淡く，後期相で不均一に染まる不整形の腫瘤像とリンパ節腫大がみられた．血管造影では A4 枝に栄養される辺縁不明瞭な腫瘍濃染と門脈 S4 と S3 枝の閉塞像を示した．混合型肝癌と考え，肝左葉切除術とリンパ節郭清を行った．切除標本では白色充実性で境界不明瞭な腫瘍を認め，病理組織検査より混合型肝癌(transitional tumor)と診断された．門脈臍部への直接浸潤と胆管内に肝細胞癌成分の腫瘍栓を認めた(vp0b2n0)．その後傍大動脈リンパ節転移を来し，約 2 年後死亡された．免疫組織染色よりリンパ節転移は胆管細胞癌成分であった．

本腫瘍の治療に当たっては肝細胞癌と胆管細胞癌の両方の進展形式を加味するべきと考えられた．

索引用語： 混合型肝癌 胆管内腫瘍栓 リンパ節再発

はじめに

原発性肝癌のうち，肝細胞癌と胆管細胞癌の両者が併存する混合型肝癌は比較的稀な疾患である．初発時，肝細胞癌成分を有する胆管内腫瘍栓を伴い，切除後，胆管細胞癌成分によるリンパ節再発を来した transitional type の混合型肝癌の 1 例を経験したので報告する．

症 例

患者：75歳，女性．

主訴：嘔気．

既往歴，家族歴：特記すべき事なし．

現病歴：1995年 8 月，嘔気が出現し，近医を受診．その際，AFP 高値を指摘され，同年 9 月 1 日精査のために当院を紹介された．

入院時現症：身長139cm，体重65kg，結膜に貧血，黄疸なし．肝脾触知せず．

入院時検査成績(表 1)：軽度の肝機能異常を認めたが，HBs 抗原，HCV 抗体はともに陰性であった．腫瘍マーカーは AFP 1214 ng/dl，CA19-9 1490 U/ml，DUPAN-2 1740 U/ml，SPAN-1 抗原 576 U/ml と高値を示したが，CEA および PIVKA II は正常範囲内であった．

腹部エコー検査：S4 に直径 3.6cm 大の halo を伴わない低エコー腫瘤像と左肝内胆管の拡張がみられた．門脈臍部は不明瞭であった(図 1)．

腹部 CT：S4 に plain CT で iso density，dynamic CT 早期相で淡く enhancement をうける不整形の腫瘤像がみられ，後期相で不均一像を呈した(図 2a-c)．左

A case of resected mixed hepatocellular and cholangiocarcinoma with suggestive tumor progress

Katsuhiko HORII¹⁾, Osamu YAMAZAKI¹⁾, Mitsuharu MATSUYAMA¹⁾, Ikko HIGAKI¹⁾, Shinichi MIKAMI¹⁾, Shuichi KAWAI¹⁾, Hiroko OKA²⁾, Takao MANABE³⁾, Takeshi INOUE⁴⁾

¹⁾Department of Surgery, ²⁾Department of Gastroenterology, ³⁾Department of Radiology, ⁴⁾Department of Pathology, Osaka City General Hospital

¹⁾大阪市立総合医療センター消化器外科, ²⁾同 消化器内科, ³⁾同 放射線科, ⁴⁾同 病理部

< 受付日 2000 年 1 月 26 日 >

表 1 入院時検査成績

WBC	8340/mm ³	TP	5.6 g/dl
Hb	11.9 g/dl	Alb	3.1 g/dl
Ht	36.8%	T-Bil	0.4 mg/dl
Plt	16.9×10 ⁴ /mm ³	D-Bil	0.1 mg/dl
PT	101.8%	AST	20 IU/l
Hep. T	81.8%	ALT	32 IU/l
		ALP	354 IU/l
CEA	3.6 ng/dl	LAP	91 IU/l
AFP	1214 ng/dl	γ-GTP	57 IU/l
PIVKA II	0.063 AU/ml	LDH	236 IU/l
CA19-9	1490 U/ml	ChE	178 IU/l
DUPAN-2	1740 U/ml	T-Chol	236 mg/dl
SPan-1 抗原	576 U/ml	FBS	180 mg/dl
HBsAg	(-)	ICGR 15	16%
HCVAb	(-)	KICG	0.131 min ⁻¹

図 1 腹部超音波検査：S4 に直径3.6cm 大の halo のない低エコー腫瘤像と左肝内胆管の拡張がみられた。

図 2 腹部 CT：S4 に単純で iso density (a)，早期相で淡く enhancement をうけ (b)，後期相で不均一像を呈する腫瘤像がみられた (c)。1 週後のリピオドール CT では、腫瘍内の右頭側部分にリピオドールの集積を認めた (d)。

肝内胆管の軽度拡張と肝下面にリンパ節腫大もみられた。

腹部血管造影：主に A4 枝から栄養される径 3cm 大の辺縁不明瞭な腫瘍濃染像がみられた (図 3a)。門脈像では S4 と S3 枝が描出されず (図 3b)，CT-AP 像では S3，S4 領域が欠損像を呈していた。1 週後のリピオドール CT では、腫瘍内の右頭側部分のみにリピオドール

の集積を認めた (図 2d)。

以上の総合画像所見およびウイルス性肝炎はないものの AFP が高値を呈することから混合型肝癌と診断した。経過中、胆管炎を併発したが、ドレナージを要することなく軽快した。肝予備能が比較的良好であるため、1995年12月6日手術を施行した。

手術所見：開腹すると硬変肝で左葉は萎縮し暗赤色

図3 腹部血管造影：主に A4 枝から栄養される径3 cm 大の辺縁不明瞭な腫瘍濃染像がみられた(a)。門脈は S4 と S3 枝が閉塞していた(b)。

図4 術中胆管造影：左主肝管内に陰影欠損像がみられた。

図5 切除標本写真と schema：S4 に白色充実性で境界不明瞭な腫瘍がみられ、門脈臍部は直接浸潤をうけ閉塞し、S4 胆管内に腫瘍栓がみられた。

を呈しており、S4 に胡桃大の腫瘍を触知した。少量の腹水と総肝動脈周囲に弾性軟の腫大したリンパ節を認めた。術中エコーでは S4 に 3.8×3.1 cm、不整形の低エコー腫瘍像がみられ、門脈臍部周囲まで及んでいた。また、左肝内胆管は拡張していた。術中胆管造影では左主肝管内に陰影欠損像がみられた(図4)。肝内転移や腹膜播種はなく、切除可能と判断し肝左葉切除術と肝十二指腸間膜から腹腔動脈根部に至るリンパ節郭清を施行した。

切除標本所見：腫瘍は $3.6 \times 3.0 \times 3.0$ cm、白色充実性、被膜はなく、境界は不明瞭で浸潤性に増殖していた。門脈臍部は腫瘍の直接浸潤をうけ閉塞し、S4 胆管枝から左肝管内に腫瘍栓がみられた(図5)。

St - ML, H2, Ig, Fc(-), Sf(-), S0, N0, Vp0, Vv0, B2, IM0, P0, TW(+), Z2, EV(-), clinical stage II, T3N0M0, Stage III.

病理組織所見：非癌部肝は A 型肝硬変で、腫瘍には部分的に軽度好酸性の胞体をもち充実性増殖を示す肝細胞癌と不規則な管腔を形成しながら増殖する胆管細胞癌、さらに移行型と思われる低分化型腺癌が混在し、

混合型肝癌 (Goodman の分類¹⁾上, Type 2 : transitional tumor) と診断された。腺癌成分の門脈臍部への直接浸潤と S4 胆管枝内に肝細胞癌成分の腫瘍塞栓 (b 2) を認めた。リンパ節に転移巣はみられなかった (図 6)。

免疫染色では腫瘍内の肝細胞癌部分は Hepatocyte Paraffin 1 (Hep Par 1) 染色²⁾で陽性を示し、胆管細胞癌部分は Cytokeratin 7, 19 染色³⁾で陽性を示したが、移行部はいずれの染色も陰性であった。胆管内腫瘍栓は Hep Par 1 染色に陽性であり、肝細胞癌成分の進展と思われた (図 7a-c, 表 2)。また、腫瘍内の肝細胞癌部分は、術前の CT でリピオドールが集積していた部分にほぼ相当していた。

術後腫瘍マーカーは正常化した。1996年4月、肝 S5 に径 1cm 大の高エコー腫瘍が出現し、生検で高分化型肝細胞癌と診断され、経皮的マイクロ波凝固療法を行った。1996年7月 CT で腹部傍大動脈リンパ節の腫大を認めた。その後、徐々にリンパ節は増大し (図 8)、腫瘍マーカーも上昇してきたが、全身状態の悪化がないため、1年後の1997年8月開腹下にリンパ節摘出術を試みた。しかし、リンパ節周囲への浸潤が強く、切除は不可能であった。術4日後、腹腔内の大量出血を来し、救命できず永眠された。

剖検では、傍大動脈リンパ節への転移のほかにも副腎転移がみられたが、残肝再発はなかった。リンパ節ならびに副腎の組織像は低分化の腫瘍細胞を認め、免疫染色では Cytokeratin 染色陽性 (図 7d)、Hep Par 1 染色陰性で (表 2)、胆管細胞癌成分が転移を来したものと考えられた。

考 察

原発性肝癌追跡調査報告⁴⁾によると、混合型肝癌は、原発性肝癌の0.47%と報告されている。

混合型肝癌の組織発生⁵⁾として、(1)肝癌および胆管癌が完全に分離、独立して発生する重複癌とみなされるもの、(2)肝癌あるいは胆管癌のいずれかが先に発生した後、その一部が他方の癌の形態を示すようになったもの、(3)肝細胞と胆管上皮細胞に分化可能な中間の性格を有する細胞が癌化し、肝癌-胆管癌の両方への分化を示すもの、が考えられている。自験例は典型的な肝細胞癌や胆管細胞癌像を示す部分は少なく、大半はどちらも判別がつかない腫瘍細胞で占められており、上記の(3)に分類されると思われる。肝細胞癌-胆管細胞癌の移行像がみられる症例では、HE 染色では両者の識別が困難な場合があるが、自験例では胆管上皮に特異的な Cytokeratin 7, 19 染色や肝細胞に特異的

図6 病理組織検査：腫瘍には部分的に軽度好酸性の胞体を持ち充実性増殖を示す肝細胞癌(a)と不規則な管腔を形成しながら増殖する胆管細胞癌と移行型と思われる低分化型腺癌が混在していた(b)。また、S4の胆管内に肝細胞癌成分の腫瘍塞栓(c)を認めた。

な Hep Par 1 染色などの免疫組織学的検討により同定可能であった。また、腫瘍内の肝細胞癌部分は、術前の CT でリピオドールが集積していた部分にほぼ相当していた。リピオドールは、腫瘍選択性はないが、病巣の vascularity に比例して分配集積される特徴をもち⁶⁾、自験例では腫瘍内のより血流豊富な肝細胞癌部分のみに集積がみられた。

進展形式をみると⁴⁾、手術施行例での門脈侵襲は肝細胞癌14.3%、胆管細胞癌31.4%、混合型肝癌23.7%に、胆管侵襲はそれぞれ3.1%、50%、22.2%にみられ、混合型肝癌は肝細胞癌と胆管細胞癌の中間の性格を示

図7 免疫組織染色：主腫瘍内の肝細胞癌部分(a)と胆管内腫瘍栓(b)は Hep Par 1 染色陽性、主腫瘍内の胆管細胞癌部分(c)と傍大動脈転移リンパ節(d)は Cytokeratin 7 染色陽性を示した。

表 2 免疫組織染色結果

	Hep Par 1	Cytokeratin 7	Cytokeratin 19	AFP	CA19-9
肝細胞癌	+	—	—	—	—
胆管細胞癌	—	+	+	—	—
移行部	—	—	—	—	—
胆管内腫瘍栓	+	—	—	—	—
リンパ節転移(剖検)	—	+	+	—	—
副腎転移(剖検)	—	+	+	—	—

図 8 腹部 CT：腹部傍大動脈リンパ節の腫大を認めた。

した。リンパ節転移は手術例でそれぞれ2.2%、35.8%、11.1%、剖検例で26.6%、76.2%、68.4%にみられた。自験例では初回手術時に郭清したリンパ節には転移はみられなかったが、傍大動脈リンパ節再発を来した。肝外転移は剖検例で肺、副腎、腹腔内臓器、腹膜などにみられ、副腎転移は肝細胞癌と胆管細胞癌が15%程度であるのに対し、混合型肝癌は42.9%と多くみられた。混合型肝癌切除126例の予後は5年生存率は33.6%で、胆管細胞癌の30.9%と同等で、肝細胞癌45.3%に較べ不良である。

自験例は同一腫瘍内に肝細胞癌と胆管細胞癌成分が混在し、胆管内腫瘍栓は肝細胞癌成分、1年後にみられたリンパ節転移は胆管細胞癌成分によるものである。

混合型肝癌の治療に当たっては肝細胞癌と胆管細胞癌の両方の進展形式を加味して十分な surgical margin を確保する系統的肝切除に加え、大動脈周囲リンパ節を含む広範囲リンパ節郭清も考慮すべきと考えられた。

文 献

- 1) Goodman ZD, Ishak KG, Langloss JM, et al : Combined Hepatocellular-Cholangiocarcinoma. A histologic and immunohistochemical study. *Cancer* 55 : 124—135, 1985
 - 2) Wennerberg AE, Nalesnik MA, Coleman WB : Hepatocyte paraffin 1 : A monoclonal antibody that reacts with hepatocytes and can be used for differential diagnosis of hepatic tumors. *Am. J. Pathology* 143 : 1050— 1054, 1993
 - 3) Moll R, Franke WW, Schiller DL, et al : The catalog of human cytokeratins : Patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell* 31 : 11—24, 1982
 - 4) 日本肝癌研究会編：第13回全国原発性肝癌追跡調査報告。日本肝癌研究会。進行印刷出版，京都，1998
 - 5) 神代正道，中島 収：混合型肝癌の病理。肝胆膵 30 : 511—516, 1995
 - 6) 松井 修，高島 力，角谷真澄，他：肝癌内 Lipiodol 集積及び停滞機序について— Lipiodol 単独動注例における検討。日医放会誌 47 : 1395—1404, 1987
-